



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 91113338.7

⑮ Int. Cl. 5: C07J 31/00, C07J 5/00,
C07J 7/00, A61K 31/57,
//C07J21/00

⑭ Anmeldetag: 08.08.91

⑯ Priorität: 10.08.90 DE 4025342

Goldgrabenstrasse 20

W-6238 Hofheim/Ts.(DE)

Erfinder: Dürckheimer, Walter, Dr.

Im Lerchenfeld 45

W-6234 Hattersheim a.M.(DE)

Erfinder: Alpermann, Hans Georg, Dr.

Am Eichkopf 10

W-6240 Königstein/Ts.(DE)

Erfinder: Petri, Walter, Dr.

Waltmühlestrasse 62

W-6200 Wiesbaden(DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:

12.02.92 Patentblatt 92/07

⑯ Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑰ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

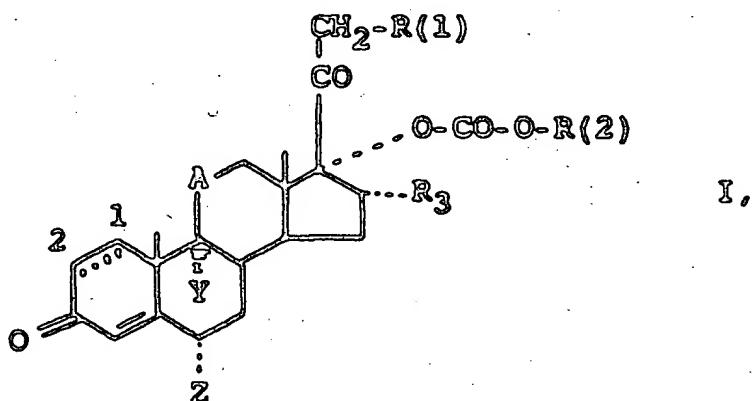
Postfach 80 03 20

W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

⑰ Erfinder: Stache, Ulrich, Dr.

⑯ In 17-Stellung substituierte Corticoid-17-alkylcarbonate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

⑯ Corticoid-17-alkylcarbonate der Formel I



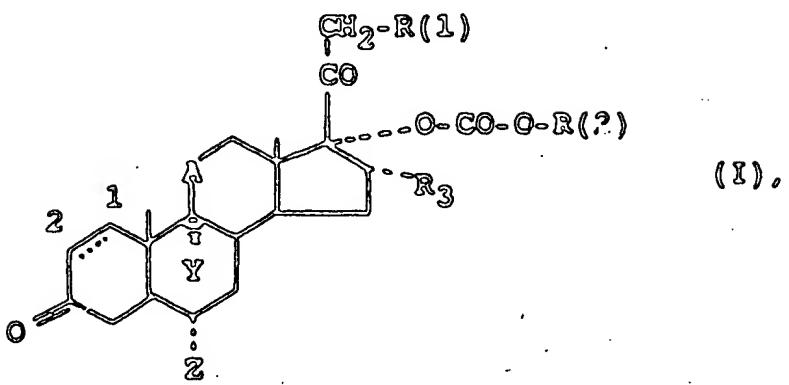
mit A = CHOH in beliebiger sterischer Anordnung, C = O, CH₂; Y = H, F, Cl; Z = H, F, CH₃; R(1) = Hal, O-Acyl, Carbonylalkyl, Sulfonsäurealkylester, Sulfonsäurearylester; R(2) = verzweigtes Alkyl oder (CH₂)₂₋₄-OCH₃ und

R(3) = H, Methyl

haben hervorragende lokale und topische antiphlogistische Wirkung. Sie zeichnen sich durch ein besonders gutes Verhältnis von lokaler zu systemischer antiinflammatorischer Wirksamkeit aus und zeigen auch z.T. stärkere lokale antiphlogistische Wirksamkeiten als ihre isomeren Corticoid-17-alkylcarbonate mit einer linearen Alkylgruppe im 17-Alkylcarbonat-Teil.

Die Erfindung betrifft Corticoid-17-alkylcarbonate der Formel I

5



10

15

in welcher bedeuten:

A = CHOH in beliebiger sterischer Anordnung, CH_2 , $\text{C}=\text{O}$,

Y = Wasserstoff, Fluor, Chlor,

20 Z = Wasserstoff, Fluor, Methyl

R(1) = F, Cl, Br, J, O-Acyl der Formel II: $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}(4)$, Oxycarbonyloxyalkyl der Formel III: $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}(4)$ Sulfonsäurealkyl-, Sulfonsäurearylester der Formel IV: $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}(5)$ 25 mit R(4) gleich Wasserstoff, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder, wenn $n = 1$ ist, Fluor, Chlor, Brom,R(5) gleich (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl, Chlorphenyl, Methylphenyl, n eine ganze Zahl von 0 bis 4,R(2) = verzweigtes (C_3-C_8) -Alkyl, $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{OCH}_3$ R(3) = Wasserstoff, α -Methyl.

30 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I mit

R(1) A, Y, Z und R(3) wie angegeben und

R(2) gleich verzweigtes (C_3-C_5) -Alkyl und $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$,

R(5) gleich Methyl, Ethyl, Propyl, Phenyl, das unsubstituiert ist oder in p-Stellung Chlor- oder Methylsubstituiert ist.

35 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen I mit

Y gleich Wasserstoff und

Z gleich Wasserstoff oder Methyl, sowie

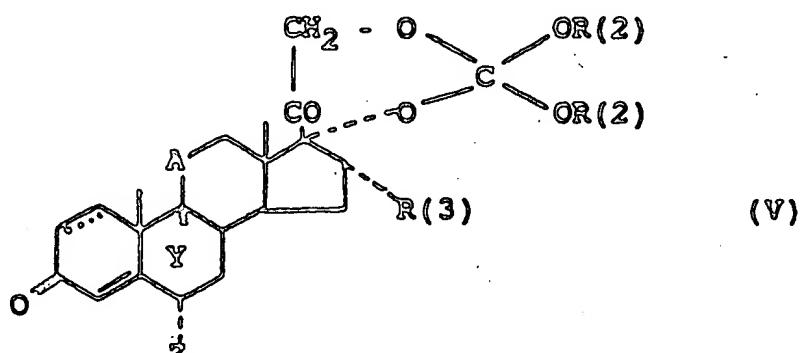
R(2) gleich $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$;die Bindung zwischen C₁- und C₂ ist eine Einfach- oder eine Doppelbindung, wie durch die punktierte Linie 40 in Formel I angegeben.

Die Erfindung betrifft desweiteren auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen I, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Verbindungen der Formel V

45

50

55



mit einer schwachen Säure hydrolysiert und die erhaltene 21-Hydroxy-Verbindung mit einem Halogenid oder Anhydrid einer Carbonsäure der Formel VI

R(4)-(CH₂)_n-COOH VI

oder einem Halogenformat der Formel VII

5 R(4)-(CH₂)_n-OCO-Halogen

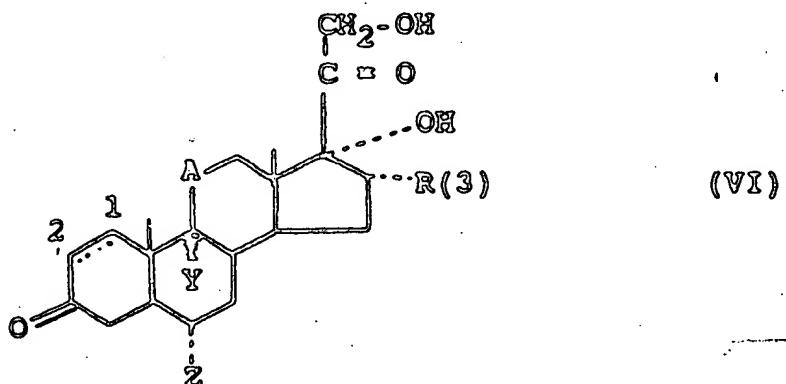
oder einem Sulfonsäurehalogenid der Formel VIII

10 R(5)-SO₂-Halogen VIII

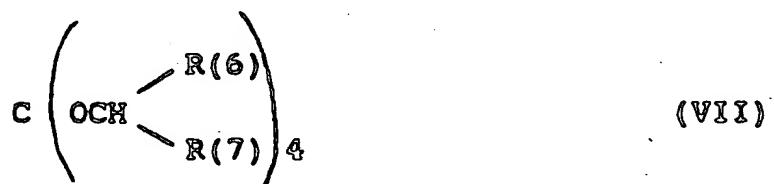
verestert

und gegebenenfalls den so erhaltenen 21-Sulfonsäureester mit Halogenidsalzen zu 21-Halogeniden der Formel I mit R(1) gleich Chlor, Brom, Jod, Fluor umsetzt.

15 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel V, bei dem man die Basis-Corticosteroide der Formel VI



mit im Alkylanteil verzweigten oder substituierten Tetraalkyl-orthocarbonaten der Formel VII



in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen von größer als 20° bis 120° C, vorzugsweise bis zum Siedepunkt der Reaktionsgemische, insbesondere bei etwa 50° bis 60° C, umsetzt.

In den Formeln VI haben A, Y, Z, und R(3) die oben angegebenen Bedeutungen,

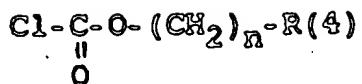
45 R(6) = H, CH₃ undR(7) = CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃ oder CH₂OCH₃.

Ausgeschlossen ist die Herstellung von Verbindungen, bei denen gleichzeitig R(6) = H ist und R(7) keine verzweigte Kohlenstoffkette enthält.

50 Die als Ausgangssubstanzen benötigten Steroid-17,21-dialkylorthocarbonate der Formel V werden in Anlehnung an das Verfahren nach der deutschen Patentschrift Nr. 16 68 079 hergestellt. Allerdings sind zur Herstellung der im Alkylrest verzweigten und durch Alkoxygruppen substituierten 17,21-Dialkylorthocarbonate der Formel V in der Regel wesentlich höhere Reaktionstemperaturen, meistens größer als 50° C, und längere Reaktionszeiten (doppelt bis vierfache Reaktionszeiten) erforderlich als es bei den linearen Analogen gemäß der deutschen Patentschrift 16 68 079 (HOE 68/F 012) der Fall ist.

55 Die 21-Hydroxygruppe kann, je nachdem ob ein 21-Alkylcarbonat, ein 21-Carbonsäurederivat oder ein 21-Alkyl- oder -Arylsulfonsäureester der zugrundeliegenden Corticoid-17-alkylcarbonate hergestellt werden soll, mit den dazu üblichen Acylierungsmitteln umgesetzt werden:

a) Zur Herstellung von 21-Alkylcarbonaten werden vorzugsweise Chlorameisensäurealkylester der Formel

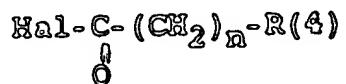


5

verwendet, in der R(4) die zur Formel I angegebene Bedeutung hat. Vorzugsweise wird Chlorameisensäure-methylester, -äthylester, -propylester oder -butylester verwendet.

b) Zur Herstellung von 21-Carbonsäureestern werden vorzugsweise entweder Carbonsäurehalogenide der Formel

10



15

in der Hal Cl, Br oder J darstellt und R(4) die zur Formel I angegebene Bedeutung hat, oder Carbonsäureanhydride der Formel $[\text{OC}-(\text{CH}_2)_n-\text{R(4)}]_2\text{O}$, in der R(4) die zur Formel I angegebene Bedeutung hat, verwendet. Beispielsweise können verwendet werden: Essigsäure-, Propionsäure-, Buttersäure-, Valeriansäure-chlorid oder -anhydrid, Cyclopropansäure-, Cyclopentylpropionsäure- oder Önanthsäurechlorid.

20

c) Zur Herstellung von 21-Sulfonsäureestern kommen Sulfonsäurehalogenide der Formel $\text{Cl}-\text{SO}_2-\text{R(5)}$ in der R(5) die zur Formel I angegebene Bedeutung hat, in Frage. Vorzugsweise werden Methansulfonsäure- oder p-Chlorphenylsulfonsäurechlorid oder p-Toluolsulfonsäurechlorid eingesetzt.

25

d) Die erhaltenen Corticoid-17-alkylcarbonat-21-sulfonsäureester können gegebenenfalls mit Halogenidsalzen in inerten Lösungsmitteln gemäß der Europäischen Patentschrift 00 04 975 zu den entsprechenden Corticoid-17-alkylcarbonat-21-halogeniden umgesetzt werden.

30

Für die zweite Verfahrensstufe löst man die Steroidkomponente in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise in einem Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diglym, oder gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Cyclohexan, Methylenchlorid, Chloroform oder in einem Gemisch dieser Lösungsmittel. Zur Entfernung der in der Reaktion entstehenden Halogenwasserstoffsäure setzt man 1-1000 Molequivalente einer tertiären Base, wie Pyridin, Chinolin, Triethylamin oder Dimethylamin zu. Man kann aber auch eine anorganische Base wie Natriumhydrogencarbonat oder Calciumcarbonat zur Entfernung der Säure benutzen.

35

Anschließend tropft man 1-200 Molequivalente, vorzugsweise 1-3 Molequivalente eines der oben angeführten Acylierungsmittel, gegebenenfalls gelöst in einem der oben angeführten Lösungsmittel, bei einer Temperatur von -40°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise von 0°C bis 25°C , zu. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch eine bis 120 Stunden bei einer Temperatur von -40°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise von 0°C bis 25°C stehen.

40

Bei Verwendung von Carbonsäureanhydriden als Acylierungsmittel ist es oft von Vorteil, ohne Zusatz von Lösungsmitteln zu arbeiten. Es reicht in der Regel aus, lediglich die organische Base, vorzugsweise Pyridin, dem im Überschuss angewandten Säureanhydrid zuzufügen.

45

Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch in Wasser, das gegebenenfalls mit Natriumbicarbonat versetzt wurde, wobei die Reaktionsprodukte, oft erst nach längerem Stehen, im allgemeinen kristallin ausfallen. Ölig gebliebene Reaktionsprodukte werden durch Ausschütteln mit einem geeigneten Extraktionsmittel und Eindampfen angereichert. Die Reaktionsprodukte können, falls erforderlich, durch Umkristallisieren oder durch Chromatographie aufgetrennt oder gereinigt werden. Oft genügt auch intensives Digerieren in einem das Reaktionsprodukt möglichst wenig oder nicht lösenden organischen Lösungsmittel, wie Diethylether oder Cyclohexan oder einem Gemisch aus diesen Komponenten, zur weiteren Reinigung der Reaktionsprodukte.

50

Eine Hydroxygruppe in 11-Stellung kann gegebenenfalls nach üblichen Methoden zur Ketogruppe oxydiert werden. Vorzugsweise wird diese Oxydation mit Chromtrioxid in saurem Medium und in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt.

55

Die Verfahrensprodukte besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind insbesondere lokal und topisch sehr stark antiphlogistisch wirksam und zeigen teilweise ein überraschend gutes Verhältnis von lokaler zu systemischer antiinflammatorischer Wirkung, wie aus pharmakologischen Standardtests hergeleitet werden kann.

Demgemäß ist Gegenstand der Erfindung auch ein Mittel zur Behandlung entzündlicher Dermatosen

bestehend aus oder enthaltend eine Verbindung der Formel I.

Die Verfahrensprodukte können in der Veterinär- und Humantherapie zur Behandlung von entzündlichen Dermatosen verschiedenster Genese in Form von Suspensionen, Salben, Cremes, Sprays usw. Verwendung finden.

5 Dabei ist als besonders vorteilhaft für die lokale und topisch Therapieform herauszuheben, daß die Verfahrensprodukte aufgrund ihres sehr günstigen Verhältnisses von lokaler zu systemischer antiphlogistischer Wirkung auch bei hochdosierter und langanhaltender Therapie praktisch nur geringfügige systemische Nebenwirkungen hervorrufen können. Bei äußerlicher Behandlung werden Salben, Cremes, Suspensionen usw. mit einer Konzentration von 0,01 bis 2 Gew.-% verwendet. Insbesondere zeigen die Verfahrensprodukte in pharmakologischen Tests einen zum Teil besseren Split (Verhältnis) von lokaler/systemischer antiinflammatorischer Wirkung als entsprechende Präparate mit linearer 17-Alkylcarbonatgruppe, zu denen auch das in der europäischen Patentschrift Nr. 742 beschriebene Prednicarbat zählt. Weiterhin zeigen die Verfahrensprodukte teilweise auch eine stärkere lokale antiphlogistische Wirksamkeit als ihre bekannten Corticoid-Analogen mit im Alkylrest der 17-Alkylcarbonatgruppen linear angesetzten Alkylanteil.

10 15 Darüberhinaus versprechen Corticoid-17-alkylcarbonat-21-derivate mit im Alkylanteil verzweigter 17-Alkylcarbonatgruppe gegenüber analogen Corticoid-17-alkylcarbonat-21-derivaten mit linear angesetzter 17-Alkylcarbonatseitenkette eine noch geringere Atrophogenität, was ein weiterer Vorteil für eine dermatotherapeutische Behandlung wäre.

Pharmakologischer Versuchsteil

20 So zeigte z.B. Prednisolon-17-iso-propylcarbonat-21-acetat (Beispiel 4, vierte Verbindung) = Verbindung I [Schmpkt. 126 °-128 °C; DC: $R_f \approx 0,7$], im Vergleich zu dem isomeren bekannten (EP 742) Prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-acetat = Verbindung II, einmal eine etwa 3 mal stärkere lokale antiphlogistische Wirkung und zum anderen auch einen deutlich besseren Split von lokaler/systemischer antiphlogistischer Wirkung, wie aus den unten angeführten pharmakologischen Tests hervorgeht:

25 i. Lokale antiphlogistische Wirkung im Crotonöl-Ohrödem an Ratten nach epikutaner Applikation
Wir verwendeten die Rattenohr-Methode von Tonelli et al.: Männliche Wistar-Ratten aus eigener Zucht im Gewicht um 50 g wurden am rechten Ohr mit dem Irritans bzw. Testsubstanz enthaltenden Irritans epikutan (20 µl innen bzw. außen) behandelt. Das linke Ohr blieb unbehandelt. Zur Entzündungsauslösung diente wiederum Crotonöl (C), das in folgenden Lösungsmittelgemisch vorlag: C:Pyridin:Ethanol:Ether wie 4:20:10:66. Die zu prüfenden Kortikoide wurden hierin in den angegebenen Endkonzentrationen gelöst. Kontrollen erhielten nur das C-Lösungsmittelgemisch. 4 h nach epikutaner Behandlung wurden die Tiere mit Ether narkotisiert. Aus dem rechten (behandelten) und dem linken (unbehandelten) Ohr wurden 8 mm Durchmesser messende Scheiben ausgestanzt und sofort gewogen. Diese Differenz als Parameter für den Grad der Entzündung bei Kontrollen (mg, $\bar{x} \pm s$) wurde = 100 gesetzt. Die antiphlogistische Wirkung wird durch Angabe der ca. 50 %-igen Hemmdosis in mg/ml charakterisiert:

Verbindung I:

	Behandlung	\bar{x}	± s (mg)	Hemmung in	
				mg/ml	%
	Kontrolle	-	12,0	3,8	-
45	Verbdg. I	0,30	3,0	2,4	75 %
	Verbdg. II	0,30	5,0	3,6	58 %

50 Hieraus ergibt sich als ca. 50 %-ige Hemmdosis:

Verbindung I = 0,1 mg/ml

Verbindung II = 0,3 mg/ml.

55 2. Prüfung auf systemische antiphlogistische Wirkung im Test "Antiphlogistische Wirkung nach subcutaner Gabe: Carrageenan-Pfotenödem an Ratten".

Als Test für die akute systemische antiphlogistische Wirkung wurde das Carrageenan-Pfotenödem an

Ratten nach der von Winter et al. (1962) beschriebenen Methode gewählt. Männliche Sprague-Dawley-Ratten im Gewicht um 120 g erhielten die zu prüfenden Substanzen s.c. (0,2 ml/100 g) in Sesamöl g. löst. 30 min später wird in die link. Hinterpfote 0,1 bis 0,5 % Carrageenan-Lösung injiziert. 6 h später wurde die Schwellungszunahme volumetrisch gemessen. Kontrollen erhielten nur Sesamöl.

5 Die Pfotenvolumina sind in ml, $\bar{x} \pm s$, angegeben. Die antiphlogistische Wirkung wird auch hier durch Angabe der ca. 50 %igen Hemmdosis in mg/kg charakterisiert.

10	Dosis in mg/kg	Ausgangsvolumen (ml)	Vol. Zunahme (ml)		nach 6 h	
			MW	\pm	MW	\pm
			S	S	S	S
Kontrolle	-	1,26 \pm 0,18	0,53	\pm 0,14		
15	Verbindg. I	0,3	1,28 \pm 0,07	0,49	\pm 0,23	
		3,0	1,34 \pm 0,11	0,55	\pm 0,10	
20	Verbindg. II	0,3	1,25 \pm 0,13	0,60	\pm 0,11	
		3,0	13,2 \pm 0,10	0,13	\pm 0,11	

Hieraus ergibt sich als ca. 50 %ige Hemmdosis:

25 Verbindung I: > 3,0 mg/kg
Verbindung II: ~ 0,5 mg/kg

30 Aufgrund der oben erhaltenen Ergebnisse aus Test 1 und 2, ergibt sich für das Präparatepaar I und II beim gleichen Tier Ratte einmal eine etwa 3 mal stärkere lokale antiphlogistische Wirkung von I gegenüber II und zum anderen eine Verringerung der systemischen Wirkung von I gegenüber II um den Faktor >6. Hierdurch ist der um eine Größenordnung günstigere Split von Prednisolon-17-iso-propylcarbonat-21-acetat = I, gegenüber Prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-acetat = II eindeutig dokumentiert.

35 Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen Verfahrensprodukte mit diversen gut hautverträglichen lokal wirksamen Antibiotika, z.B. vom Typ des Gentamycins, Neomycins, Erythromycins, Tetracyclins oder der Fusidinsäure und anderen, in galenischen Formulierungen kombiniert werden. Derartige Kombinationen aus den Verfahrensprodukten und den lokal wirksamen Antibiotika können zur Behandlung von primären bakteriellen oder bakteriell superinfizierten entzündlichen Dermatosen verwendet werden.

40 Beispiele

Zu den im folgenden aufgeführten Beispielen sind die nachstehenden allgemeinen Bemerkungen zu machen:

45 Die Schmelzpunkte werden im Apparat nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren (in KBr) werden mit dem Gitterspektrophotometer Perkin-Elmer 521 aufgenommen. Es werden jeweils nur die charakteristischen Banden angeführt. Die Aufnahme der UV-Spektren (in Methanol) erfolgte mit dem Spektralphotometer Beckmann DK 1 A. Die massenspektroskopischen Untersuchungen (MS) werden vorwiegend mit dem Gerät MS 9 (Fa. AEI) durchgeführt. Angabe der MS-Spektren (Molgewichtspeak) überwiegernd in:

50 MS = m/z = (M + H⁺) (Messung mit Reinstopen). In der Regel wurden FAB-MS-Spektren gemessen.

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) dienten Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (Fa. Merck).

Wenn nicht anders angegeben, wurde als Laufmittel Methylenchlorid : Methanol = 19 : 1 benutzt (Laufstrecke 7 cm). Es wurde jeweils zweimal entwickelt. Die Flecken wurden entweder mit einer UV-Lampe bei 254 nm detektiert oder durch Besprühen mit 10 %-iger methanolischer Schwefelsäure sowie durch Erhitzen auf 100 °C sichtbar gemacht. Die R-Werte sind immer nur relativ zu verstehen. Zur Säulenchromatographie wurde 15 Kieselgel 60, Korngröße 0,063 - 0,2 mm (Fa. Merck) verwendet.

B Beispiel 1

a.1.) Eine Lösung 1,2 g Prednisolon-17,21-di-iso-propyl-orthocarbonat (DC:R_F etwa 0,65) in 18 ml Eisessig und 0,18 ml Wasser wird 5 Stunden bei 22 °C stehen gelassen. Eine DC-Überprüfung ergab, daß nach dieser Zeit eine optimale Menge an dem gewünschten Prednisolon-17-isopropylcarbonat vorhanden war.

Man gießt das Reaktionsgemisch in 0,5 l Wasser ein, das mit Ammoniak-Lösung auf pH = 5 gebracht worden war, wobei ein kristalliner Niederschlag ausfiel. Nach dem Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen erhält man nach dem Digerieren 0,7 g Prednisolon-17-isopropylcarbonat vom Schmp. 128 °C (Tottoli). Das zurückgebliebene wässrige Filtrat wird mit Methylenechlorid extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein schaumiger Rückstand zurück, der aus Diisopropylether zur Kristallisation gebracht wird und weitere 0,3 g Prednisolon-isopropylcarbonat von Schmp. 128 °C ergibt. Beide Präparationen werden vereinigt und aus Ethanol umkristallisiert.

Schmp. 131 °C (Tottoli)

Massenspektrum: MS: m/z = 447 (M + H⁺)

DC: R_F ca 0,45

(CH₂Cl₂:CH₃OH = 19:1)

Charakter. IR-Banden: 3450, 2940, 2870, 1740, 1720, 1270 cm⁻¹.

a.2.) Zum gleichen Reaktionsprodukt konnte man, wenn man wie folgt verfährt:

Eine Lösung bzw. Suspension von 24 g Prednisolon-17,21-di-isopropyl-orthocarbonat in 120 ml Eisessig und 50 g Ammoniumacetat wird 2 Std. bei 22 °C gerührt und nach DC-Kontrolle (siehe a.1.) in 3 l mit NaCl gesättigtes Wasser eingerührt. Das ausgefallene Öl wird nach Abdekantieren der wässrigen Phase über ein Faltenfilter angereichert und mit säurefreiem Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 18,5 g Prednisolon-17-iso-propylcarbonat als Öl bzw. Schaum, das laut DC (R_F etwa 0,45) einheitlich ist und nach dem Trocknen im Hochvakuum ohne Weiterbehandlung in die Folgereaktionen eingesetzt werden kann.

Zur kristallisierten Darstellung werden 5 g aus Ethanol/Di-Diethylether kristallisiert. Man erhält das gleiche Reaktionsprodukt wie unter a.1.) beschrieben mit dem Schmp. 131 °C und DC (R_F = 0,45)

b.) In gleicher Weise, wie in Beispiel 1) a.2.) beschrieben, werden 35 g Prednisolon-17,21-di-isobutylorthocarbonat in 175 ml Eisessig und mit 73 g Ammoniumacetat umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 28,4 g Prednisolon-17-isobutyl-carbonat als Schaum.

DC = R_F etwa 0,5

MS: m/z = 461 (M + H⁺)

c.) In gleicher Weise, wie in Beispiel 1.) a.2.) beschrieben, werden 43 g Prednisolon-17,21-di-tert.-butylmethylorthocarbonat in 201 ml Eisessig und mit 89 g Ammoniumacetat umgesetzt und aufgearbeitet. Das ölige Reaktionsprodukt (34 g) wird an Kieselgel 35-70 (Säulenmaße 5,5 x 41 cm) chromatographisch gereinigt. Nach Durchsatz von 3 l Methylenchlorid/Methanol -89:2 (Nebenprodukte laut DC), werden 1,5 l Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol = 96:4 durchgesetzt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel erhält man das gewünschte Prednisolon-17-tert.-butylmethylcarbonat als helles Öl.

DC etwa 0,5

MS: m/z = 475 (M + H⁺)

d.) In ähnlicher Weise, wie in Beispiel 1) a.2.) beschrieben, werden 21 g Prednisolon-17,21-di-methoxyethylorthocarbonat in 105 ml Eisessig und 44 g Ammoniumacetat 4 Std. bei 35-40 °C gerührt und aufgearbeitet. Das erhaltene ölige Reaktionsprodukt (13,5 g) wird aus Diethylether zur Kristallisation gebracht und ergibt 8,2 g Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat vom Schmp. 131 °C

MS: m/z = 463 (M + H⁺)

Beispiel 2

a.) Zu einer Lösung von 6 g Prednisolon-17-isobutylcarbonat in 55 ml Pyridin werden 35 ml Essigsäure-anhydrid zugegeben. Nach 4 Std. Rühren bei 20 °C, wird in 1,8 l halbgesättigte wässrig Kochsalzlösung eingerührt, wobei ein Öl ausfällt. Die wässrige Phase wird abdekantiert, das Öl mit Methylenchlorid aufgenommen die organische Phase mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das aus Diethylether zur Kristallisation gebracht wird. Man erhält 3,5 g kristallisiertes Prednisolon-17-isobutylcarbonat-21-acetat vom Schmp. 185 °C,

MS: m/z 503 (M + H⁺)

b.) Zu einer Lösung 6,85 g Prednisolon-17-isobutylcarbonat in 68 ml absol. Pyridin werden unter Röhren und bei 0 °C innerhalb 60 min. 2 g reinstes Propionsäurechlorid in 2 ml Dioxan zugetropft. Nach 30 Minuten Röhren bei 0 °C und 3 Stunden Röhren bei 20 °C wird das Reaktionsgemisch in 1,8 l Wasser, das 100 g NaCl enthält, eingegossen. Der ölige Niederschlag wird abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 6,3 g Schaum, der im DC neben dem Hauptfleck bei R_F = 0,7 noch schwache Nebenflecke bei R_F etwa 0,5-0,55 aufweist.

5 Zur Reindarstellung wird an 150 g Kieselgel (Korngröße 0,063-0,200 mm (Merck AG); Säule 28 x 5 cm) mit 1,7 1 Methylchlorid und 800 ml Methylchlorid/Methanol = 995 : 5 chromatographiert. Nach dem Abdestillieren der Elutionsmittel erhält man aus Diethylether 3,8 g kristallisiertes Prednisolon-17-isobutylcarbonat-21-n-propionat vom Schmp. 136 °C

10 MS; m/z = 571 (M+H⁺)

DC: R_F ≈ 0,7

Beispiel 3

15

In gleicher Weise, wie in Beispiel 1 a.1.) oder a.2.) beschrieben, werden aus den Corticosteroid-17,21-ortho-alkylcarbonaten der Formel V die in Tabelle 1 aufgeführten Corticosteroid-17-alkylcarbonate mit freier 21-Hydroxylgruppe (R(1) = OH) der Formel I erhalten:

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Basis- Costicosteroid	Verfahrens- Variante (Beispiel 1)	R(2)			R(3)			DC: Massenspektrum (m/z)	R _f
		A	Y	Z	W+H ⁺	W	W ⁺		
Dexamethason	0.2.)	CH ₃ OH	F	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ²	CH ₃	479	0,55	
	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ²	"	493	0,55	
	"	"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ³	"	507	0,55	
	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	"	495	0,5	
6α-Methyl-prednisolon 0.2.)		CH ₃ OH	H	CH ₃	-CH(CH ₃) ²	H	461		
	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ²	"	475,4	0,5	
	"	"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ³	"	489	0,5	
	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	"	477		
6α-Fluor-dexamethason 0.2.)		CH ₃ OH	F	CH(CH ₃) ²	CH ₃	497	0,5		
	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ²	"	511		
6α-Fluor-dexamethason		"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ³	"	525		
	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	"	513		
Cortisol (1,2-Dihydro) 0.2.)		CH ₃ OH	H	H	-CH(CH ₃) ²	H	449		
	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ³	H	463	0,5	
Cortison (1,2-Dihydro) 0.2.)		C=O	H	H	-CH(CH ₃) ²	H	447		
	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ²	H	461		
Cortisol	0.1.)	"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ³	"	477		
	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	"	465		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Fortsetzung von Tabelle 1

Basis - Costicosteroid	Vorfahrens- Variante (Beispiel 1)	R(3) Massenspektrum (m/z) DC:				R _f
		A	Y	Z	R(2)	
Prednisolone	0.2.0	C=O	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	0.55
		H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	0.6
Gas-Fluorproduktionen	0.2.0	H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	0.67
Gas, 16α-Dicetol-1-	0.2.0	H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	0.73
prednisolone		H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	0.76
Reichsteins Substanz § 0.2.0)		H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	0.83
		H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	0.93
		H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	1.17
		H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	1.41
		H	H	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	1.43

55 ② Beispiel 4

In gleicher Weise werden aus Prednisolon-17-isopropyl-carbonat, aus Prednisolon-17-tert.-butylmethyl-carbonat, aus Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat,

wenn man 1.) nach Beispiel 2, b.) verfährt, erhalten:

Prednisolon-17-isopropylcarbonat-21-propionat

MS = m/z = 503 (M + H⁺)

Prednisolon-17-tert.-butylmethylcarbonat-21-propionat

5 MS = m/z 531 (M + H⁺)

Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat-21-propionat

MS = m/z = 519 (M + H⁺)

wenn man 2.) nach Beispiel 2, a.) verfährt, erhalten:

Prednisolon-17-isopropylcarbonat-21-acetat

10 MS = m/z = 489 (M + H⁺)

Prednisolon-17-tert.-butylmethylcarbonat-21-acetat

MS = m/z = 505 (M + H⁺)

Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat-21-acetat

MS = m/z = 505 (M + H⁺)

15

Beispiel 5

In gleicher oder ähnlicher Weise wie in Beispiel 2.a.) und 2.b.) beschrieben, werden folgende Corticosteroid-17-alkylcarbonat-21-carbonsäureester (R(1) = OCO(CH₂)_n-R(4)), -21-Kohlensäureester (R(1)

20 = OCO₂(CH₂)_n-R(4)) oder 21-Alkyl- bzw. Arylsulfonsäureester (R(1) = OSO₂R(5)) der Formel I gemäß Tabellen 2-7 hergestellt bzw. erhalten, wenn bei Beispiel 2.a.) anstatt Essigsäureanhydrid die analogen Carbonsäureanhydride (CO[CO(CH₂)_nR(4)]₂) oder anstelle von Propionsäurechlorid bei Beispiel 2.b.) die entsprechenden Carbonsäurechloride (Cl-CO-(CH₂)_nR(4)) oder Kohlensäurechloride bzw. Chlorameisensäureester (Cl-CO-O-(CH₂)_nR(4)) oder Alkyl- bzw.

25 Arylsulfonsäurechloride (Cl-SO₂-R(5)) eingesetzt werden.

Die Bedeutungen von A, Y, Z, R(3), R(2), R(1), R(4), R(5) sind eingangs zu Formel I angegeben.

Anmerkung

30 Bei den entsprechenden Reaktionen mit Alkyl- oder Arylsulfonsäurechloriden wird in vorteilhafter Weise absolutes Aceton zum Reaktionsgemisch hinzugefügt, wobei das Verhältnis Aceton/Pyridin etwa 10:4 ist.

Bei den Reaktionen mit Carbonsäurechloriden wird in vorteilhafter Weise oft absolutes Dioxan zum Reaktionsgemisch gegeben, z.B. bei Cyclopropylcarbonsäurechlorid, wobei das Verhältnis Dioxan/Pyridin etwa 1:1 ist, und zur Reaktionsbeschleunigung wird das Reaktionsgemisch oft, insbesondere bei Cyclopropylcarbonsäurechlorid, auf etwa 60 °C erwärmt (DC-Verfolgung der Reaktionsverläufe).

35 Die Charakterisierung der Reaktionsprodukte kann durch Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgen; hierbei haben die Reaktionsprodukte R_f-Werte von etwa 0,65-0,75. In der Regel werden die Reaktionsprodukte durch Massenspektren mit MS = m/z = (M + H⁺) charakterisiert (In der Regel FAB-Spektren).

40 Die M + H⁺-Werte wurden jeweils aufgerundet. Auch IR-, ¹H-NMR- und UV-Spektren können zur Charakterisierung herangezogen werden.

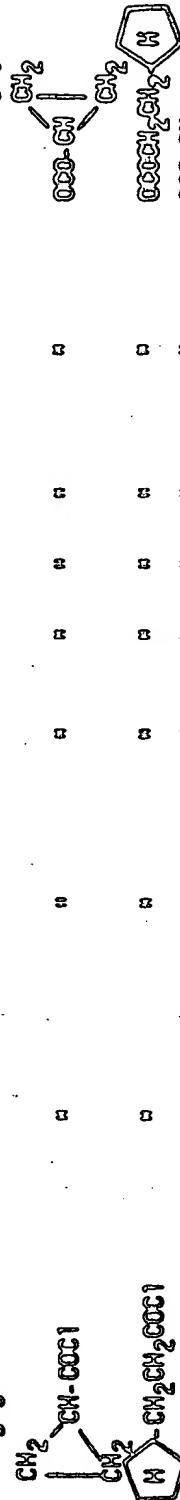
45

50

55

Tabelle 2a

Basis-Corticoid = Prednisolon (Pred.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante	R(1)			<u>MS</u> (D/z) Max.
			A	Y	Z	
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	prod.	2.5.)	CH ₃	H	H	517
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl			H	H	H	531
CH ₃ (CH ₂) ₄ COCl			H	H	H	545
(CH ₃) ₂ CH ₂ COCl			H	H	H	517
(CH ₃) ₃ COCl			H	H	H	531
			CH ₂	CH ₂	CH ₃	515
C ₃ H ₇ -CO ₂ -Cl						571
CH ₃ CO ₂ -Cl						505
C ₂ H ₅ CO ₂ -Cl						519
C ₃ H ₇ -CO ₂ -Cl						533
CH ₃ SO ₂ -Cl						529
C ₆ H ₅ SO ₂ -Cl						537
P-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl						622
P-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl						601
(p-Tosyl)corticid						

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 2b

Basis-Corticoid = Prednisolon (Pred.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf. - Variante	Beispiel 2	MS				$\frac{M}{M+H^+}$
				A	Y	Z	R(3)	
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOC}_1$	Pred.	2.b.)		CH_3OH	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	531
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOC}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	545
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOC}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	559
$(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{COOC}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5$	531
$(\text{CH}_3)_3\text{COOC}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	545
								529
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	595
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	519
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOC}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{H}_5$	533
$\text{C}_3\text{H}_7\text{COOC}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{C}_3\text{H}_7$	547
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	539
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{C}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	601
$\text{p-C}_1\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{C}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-C}_1$	636
$\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{C}_1$				H	H	H	$\text{COOC}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-CH}_3$	615
(p-Tosylchlorid)								

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 2c

Basis-Corticoid = Prednisolon (Pred.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf. - Variante	R(1)			$\frac{M}{M}$ (M/Z)
			A	Y	Z	
		Beispiel 2				
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$	Pred.	2. b.)	CH_3K	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 545
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$			H	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 559
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$			H	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 573
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCl}$			H	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 587
$(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$			H	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 595
CH_2 $\text{CH}-\text{COCl}$			H	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 613
CH_2						
$\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{Cl}$			H	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 617
$\text{CH}_3\text{SO}_2-\text{Cl}$			H	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 655
$\text{p}-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{Cl}$			H	H	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 679

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 2d

Basis-Corticoid = Prednisolon (Pred.)

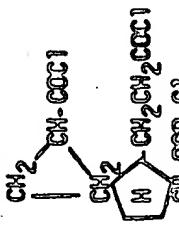
Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante Basispred 2	R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	R(5)	$\frac{MS}{(m/e)}$ ΔmH^+
$CH_3(CH_2)OCOCl$	Pred.	2.b.)	CH ₃ OH	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	533
$CH_3(CH_2)OCOCl$	"	"	H	H	H	H	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	547
$(CH_3)_2CHOCOCl$	"	"	H	H	H	H	OCO(CH ₃) ₂	533
CH_2 $CH_2-CH-OCOCl$	"	"	H	H	H	H	$OCO-CH_2$ CH_2	521
CH_2							OCO ₂ CH ₃	535
$C_2H_5OCO-Cl$	"	"	H	H	H	H	OCO ₂ CH ₃	545
CH_3SO_2-Cl	"	"	H	H	H	H	OCO ₂ CH ₃	539
$p-C_1-C_6H_4-SO_2-Cl$	"	"	H	H	H	H	$OCO_2-C_6H_4-p-Cl$	639

Table 11c

Basis-Corticoid = Dexanethason (Dex.)

Tabelle 3b

Basis-Corticoid = Dexameethasone (Dex.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante	R(1)	MS (μ /g)
Beispiel 2				μ g/g ^a
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	Dex.	2.0.)	CH_3N	535
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$		2.0.)	CH_3N	549
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$		0	CH_3N	563
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$		0	CH_3N	577
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$		0	CH_3N	591
$(\text{CH}_3)_2\text{COCl}$		0	CH_3N	593
$(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$		0	CH_3N	577
		0	CH_2N	561
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OCOCl}$		0	CH_2N	517
$\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}_1$		0	CH_2N	551
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-\text{C}_1$		0	CH_2N	555
$\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}-\text{C}_1$		0	CH_2N	579
$\text{CH}_3\text{SO}_2-\text{C}_1$		0	CH_2N	571
$\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2-\text{C}_1$		0	CH_2N	633
$\text{C}_3\text{H}_7\text{SO}_2-\text{C}_1$		0	CH_2N	659
$\text{p-C}_1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{C}_1$		0	CH_2N	647
$\text{p-C}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{C}_1$		0	CH_2N	
$(\text{p-Tosyl})\text{C}_1$		0	CH_2N	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 3c

Basis-Corticoid = Dexamethason (Dex.)

Reagenz: (Athydrat oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf. - Variante	R(1)				<u>MS</u> (Δ/Δ) Hoch ⁺
			A	γ	R(3)	R(2)	
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	Dex.	2.a.)	CH_3OH	F	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	549
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$		2.b.)	CH_3OH	H	H	OCOC_2H_5	563
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$			CH_3	H	H	$\text{OCOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	577
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCl}$			CH_3	H	H	$\text{OCOC}(\text{CH}_3)_2$	577
CH_2 $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COCl}$			CH_3	H	H	CH_2 $\text{OCOC}-\text{CH}_2$	575
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COCO-Cl}$			CH_3	H	H	$\text{OCOC}-\text{CH}_2\text{H}_5$	579
$\text{CH}_3\text{SO}_2-\text{Cl}$			CH_3	H	H	$\text{OCOC}-\text{CH}_3$	585
$\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{Cl}$			CH_3	H	H	$\text{OCOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{p-Cl}$	682

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 3d

Basis-Corticoid = Dexanethason (Dex.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante	R(1)				<u>MS</u> (m/z) H ₃ O ⁺	
			A	Y	Z	R(3)	R(2)	
(CH ₃ COO) ₂ O	Dex.	2.a.)	CH ₃ CH	F	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	537
CH ₃ CH ₂ COCl		2.b.)	CH ₃	o	o	o	CH ₃ CH ₂	551
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl			CH ₃	o	o	o	CH ₂ CH ₂ CH ₃	565
(CH ₃) ₂ COCl			CH ₃	o	o	o	CH ₂ CH ₂ CH ₃	565
(CH ₃) ₃ COCl			CH ₃	o	o	o	CH ₂ CH ₂ CH ₃	579
CH ₂ CH-COOCl			CH ₃	o	o	o	CH ₂ CH ₂ CH ₃	583
CH ₂			CH ₃	o	o	o	CH ₂ CH ₂ CH ₃	587
C ₂ H ₅ COO-CI			CH ₃	o	o	o	CH ₂ CH ₂ CH ₃	577
CH ₃ SO ₂ -CI			CH ₃	o	o	o	CH ₂ CH ₂ CH ₃	670
p-C ₁ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -CI			CH ₃	o	o	o	CH ₂ CH ₂ CH ₃	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 4a

Basis-Corticoïd = 6α-Methylprednisolon (M-pred.)

Reagenz: (Aminhydrat oder Chlorid)	Basis- Corticoïd	Verf.- Variante	R(1)			$\frac{M}{M+H^+}$ (m/z)
			A	Y	Z	
		Beispiel 2				
$(CH_3CO)_2O$	M.pred.	2.a.)	CH ₃ CH ₂	H	-CH(CH ₃) ₂	503
CH_3CH_2COCl		2.b.)	H	H	H	517
$CH_3(CH_2)_2COCl$			H	H	H	531
$(CH_3)_2CHCOCl$			H	H	H	531
$(CH_3)_3COCl$			H	H	H	545
CH_2 $CH_2-CH-OCOCl$			H	H	H	529
$C_2H_5COO-CI$			H	H	H	533
CH_3SO_2-CI			H	H	H	543
$p-C_1-C_6H_4-SO_2-CI$			H	H	H	636

Tabelle 4b

Basis-Corticoid = 6a-Methyl-prednisolon (H.-pred.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf. - Variante	Beispiel 2	R(1)			<u>MS</u> (m/z) M+ ⁺
				A	Y	Z	
(CH ₃ CO) ₂ O	H.-pred.	2.0.)		CH ₃ O	H	CH ₃	517
CH ₃ CH ₂ COCl		2.6.)		CH ₃	H	CH ₃	531
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl				CH ₃	H	CH ₃	545
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl				CH ₃	H	CH ₃	559
(CH ₃) ₂ CHCOCl				CH ₃	H	CH ₃	545
(CH ₃) ₃ COCl				CH ₃	H	CH ₃	559
CH ₂ CH-CH ₂ COCl				CH ₂	H	CH ₂	543
CH ₂ N-C(CH ₃) ₂ COCl				CH ₂	H	CH ₂	599
C ₂ H ₅ COO-CI				CH ₂	H	CH ₂	547
C ₃ H ₇ -COO-CI				CH ₂	H	CH ₂	561
CH ₃ SO ₂ -CI				CH ₂	H	CH ₂	553
P-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -CI				CH ₂	H	CH ₂	650
P-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -CI (p-Tosylchlorid)				CH ₂	H	CH ₂	629

5

10

15

20

29

3

3

6

6

Table 11

Базис-Сонъид = 64-Базис предполож (н.-пред.).

Tabelle 4d

Basis-Corticoid = Gas-Methylprednisolon (M.-pred.)

Reagenz: (Antyhydrat oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante	R(1)				MS (m/z) Max ^a
			A	Y	Z	R(3) R(2)	
(CH ₃ CO) ₂ O	M.-pred	2.0.)	CH ₃ A	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃		519
CH ₃ CH ₂ COCl		2.b.)	□	□	□	□	533
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl		□	□	□	□	□	547
CH ₂ —CH—COCl		□	□	□	□	□	545
CH ₂		□	□	□	□	□	549
C ₂ H ₅ COO-C1		□	□	□	□	□	553
CH ₃ SO ₂ -C1		□	□	□	□	□	559
β -C1-C ₆ H ₄ -SO ₂ -C1		□	□	□	□	□	652

Table 13

Basis-Cortisol = 6a-Fluor-dexamethason (F-Dex.)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 5b

Basis-Cortisol = 6α-Fluor-dexamethonon (F-Dex.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Cortisol	Verf.- Variante	R(1)				$\frac{M_S}{M_r}$ (M/z)
			A	γ	2	R(2)	
(CH ₃ CO) ₂ O	F-Dex.	2.α.)	CH ₃ H	F	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	552
CH ₃ CH ₂ COCl		2.β.)		□	□	CH ₃	567
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl			□	□	□	CH ₃ (CH ₂) ₂	581
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl			□	□	□	CH ₃ (CH ₂) ₃	595
(CH ₃) ₂ CHCOCl			□	□	□	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	591
CH ₂ — CH—COCl			□	□	□	CH ₂ —CH—COCl	579
CH ₂			□	□	□	CH ₂	592
C ₂ H ₅ CO—Cl			□	□	□	CH ₂ —CH ₂ —COCl	593
CH ₃ SO ₂ —Cl			□	□	□	CH ₂ —CH ₂ —SO ₂ —Cl	597
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl			□	□	□	CH ₂ —CH ₂ —C ₆ H ₄ -p-Cl	599

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 5c

Basis-Cortisol = Gas-Fluor-decanethason (F-Dex.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Cortisol	Verf.- Variante	Beispiel 2	R(1)				MS (m/z) H ₃ O ⁺
				A	Y	Z	R(3)	
(CH ₃ CO) ₂ O	F-Dex.	2.a.)	CH ₃ OH	F	F	CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	567 591
CH ₃ CH ₂ COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	591
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl		"	"	"	"	"	OC(=O)-C ₆ H ₄ -p-Cl	700

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 5d

Basis-Corticoid = 6α -Fluor-dexamethason (F-Dex.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante	R(1)			MS (E/Z) M^+/H^+
			A	Y	Z	
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	F-Dex.	2.a.)	CHOH	F	CH ₃	555
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$	"	2.b.)	"	"	"	569
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$	"	"	"	"	"	583
CH_2 	"	"	"	"	"	581
$\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-\text{Cl}$	"	"	"	"	"	595
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	608

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 6a

Basis-Corticoid = Cortisol (Cort.)
(in 1,2-Pos.: 1,2-Dihydro)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variance	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	<u>M₊</u> (m/z) H ₃ H ₄
	Cort.	2.a.)	CH ₃ OH	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	OCOCCH ₃	491
	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	505
CH ₃ CH ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	519
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	533
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₂) ₃ CH ₃	519
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₂) ₂ CH ₃	517
CH ₂ CH-CH-COC ₁	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂	573
CH ₂ CH ₂ -CH ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	521
C ₂ H ₅ COO-C ₁	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ CH ₃	531
CH ₃ SO ₂ -C ₁	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₆ H ₄ -p-C ₁	624
p-C ₁ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -C ₁	"	"	"	"	"	"	"		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 6b

Basis-Corticoid = Cortisol (Cont.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante Beispiel 2	R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	R(5)	MS (m/z) HWH ⁺
$(CH_3CO)_2O$	Cort. 2.a.)	CHOH	H	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₃	H	505
CH_3CH_2COCl	2.b.)	H	H	H	H	CH ₂ H ₅	H	519
$CH_3(CH_2)_2COCl$	H	H	H	H	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	H	533
$CH_3(CH_2)_3COCl$	H	H	H	H	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	H	547
$CH_3(CH_2)_4COCl$	H	H	H	H	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	H	561
$(CH_3)_2CHCOCl$	H	H	H	H	H	CH ₂ (CH ₃) ₂	H	533
CH_2 	H	H	H	H	H	CH ₂	H	531
CH_2	H	H	H	H	H	CH ₂	H	535
C_2H_5COCl	H	H	H	H	H	CH ₂ C ₂ H ₅	H	541
CH_3SO_2-Cl	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	539
$p-C_1-C_6H_4-SO_2-Cl$	H	H	H	H	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	H	638

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 6c

Basis-Corticoid = Cortisol (Cort.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante Beispiel 2	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) H_3O^+
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	Cort.	2.a.)	CH ₃ OH	H	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	OCOC(CH ₃) ₃	519	
CH ₃ CH ₂ COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	533	
p-C ₁ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -C ₁	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-C ₁	652	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 6d

Basis-Corticoid = Cortisol (Cont.)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf. - Variante Beispiel 2	A	Y	Z	R(2)	R(3)	R(1)	$\frac{M}{M+H^+}$ (Δ/Δ)
$(CH_3CO)_2O$	Cort.	2.a.)	CHOH	H	H	$CH_2CH_2COCH_3$	$CH_2CH_2COCH_3$	0	507
CH_3CH_2COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	0	521
$CH_3(CH_2)_2COCl$	"	"	"	"	"	"	"	0	535
CH_2 $CH-COCl$	"	"	"	"	"	"	"	CH_2	533
CH_2	"	"	"	"	"	"	"	CH_2	533
C_2H_5CO-CI	"	"	"	"	"	"	"	$CH_2CH_2H_5$	537
$p-CI-C_6H_4-SD_2-CI$	"	"	"	"	"	"	"	$CH_2-C_6H_4-p-Cl$	640

5

10

15

20

30

35

40

45

50

55

Tabelle 7a

Basis-Corticoid = Prednison (Pre-n)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante	R(1)			R(2)	R(3)	A	Y	Z	<u>MS</u> (m/z) $\Delta m/\Delta t$
			Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3						
$(CH_3CO)_2$	Pre-n	2.a.)									501
CH_3CH_2COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	"	"	"	515
$CH_3(CH_2)_2COCl$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	529
$CH_3(CH_2)_3COCl$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	543
$(CH_3)_2CHCOCl$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	529
$(CH_3)_3CCOCl$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	543
CH_2 $CH-CH-COC_1$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	527
$H - CH_2CH_2COCl$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	583
$C_2H_5OCO-C_1$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	531
$p-C_1-C_6H_4-SO_2-C_1$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	634

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 7b

Basis-Corticoid = Prednison (Pre-n)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (Δ /z)
	Pre-n	2.a.)	C=O				-CH(CH ₃) ₂	OCOCCH ₃	487
	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	501
(CH ₃ CO) ₂ O		"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	515
CH ₃ CH ₂ COCl		"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	529
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl		"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₂) ₂ CH ₃	515
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl		"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₂) ₃ CH ₃	529
(CH ₃) ₂ COCl		"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₂	515
(CH ₃) ₃ COCl		"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₃	529
CH ₂ CH ₂ -SH-COCl		"	"	"	"	"	"	OCO-CH ₂ CH ₂	513
CH ₂ H-CH ₂ CH ₂ COCl		"	"	"	"	"	"	OCOC ₂ CH ₂ CH ₂	569
CH ₂ H ₅ -COO-CI		"	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	517
p-C ₁ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -CI		"	"	"	"	"	"	OCO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	620

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 7c

Basis-Corticoid = Prednisone (Pre-n)

Reagenz:	Basis-Corticoid	Verf.- Variante	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (D/z)	NH ₃ ⁺
(Anhydrid oder Chlorid)		Beispiel 2								
(CH ₃ CO) ₂ O	Pre-n	2.a.)	C=O	H	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₃ CH ₃		515	
CH ₃ CH ₂ COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	CH ₃ CH ₅		529	
CH ₂ CH-CCl	"	"	"	"	"	"	CH ₂ CH ₃		541	
CH ₂ CH ₂	"	"	"	"	"	"	CH ₂			
C ₂ H ₅ COO-CI	"	"	"	"	"	"	CH ₂		545	
p-CI-C ₆ H ₄ -SO ₂ -CI	"	"	"	"	"	"	CH ₂		648	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Tabelle 7d

Basis-Corticoid = Prednison (Pre-n)

Reagenz: (Anhydrid oder Chlorid)	Basis- Corticoid	Verf.- Variante	R(1)				<u>MS</u> (m/z) $\text{M}+\text{H}^+$
			A	Y	Z	R(3)	
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	Pre-n	2.0.)	C=O	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$	503
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$	"	2.6.)	"	"	"	"	517
CH_2 CH-COC ₂ Cl		"	"	"	"	"	529
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ Cl	"	"	"	"	"	"	637

Beispiel 6

Eine Lösung von 540 mg Prednisolon-17-isobutylcarbonat-21-p-Chlorbenzolsulfonat in 5,6 ml absolutem Dimethylformamid wird mit 1,04 g getrocknetem Lithiumchlorid versetzt und in N₂-Atmosphäre 4 Std. bei 100 °C gerührt. man gießt in 200 ml wässrige Kochsalzlösung ein, filtriert den gebildeten Niederschlag ab, trocknet ihn und kristallisiert ihn aus

Aceton/Methylenchlorid/Diethylether aus. Man erhält 420 mg Prednisolon-17-isobutylcarbonat-21-chlorid.

Schmp. 132 °C

MS : m/z = 480 [M + H⁺]

DC : 0,7

5 In gleicher Weise werden aus Prednisolon-17-isopropyl-carbonat-21-p-chlorbenzolsulfonat das Prednisolon-17-iso-propylcarbonat-21-chlorid, aus Prednisolon-17-tert.-butyl-methylcarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonat das Prednisolon-17-tert.-butylmethylcarbonat-21-chlorid, aus Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat-p-chlorbenzolsulfonat das Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat-21-chlorid erhalten.

10 Beispiel 7

Eine Lösung von 300 mg

Prednisolon-17-isobutylcarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonat in 3 ml absolutem Dimethylformamid wird mit 630 mg trockenem Lithiumbromid versetzt und unter N₂-Atmosphäre 4 Std. bei 110 °C, gerührt. Man gießt in 15 20 ml wässrige Kochsalzlösung ein, filtriert den gebildeten Niederschlag ab, trocknet ihn und chromatographiert ihn an Kieselgel (Säulenmaße 17 x 3 cm) mit Methylenchlorid/Methanol 99:1 als Elutionsmittel. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel werden nach Kristallisation aus Diethylether 310 mg Prednisolon-17-isobutylcarbonat-21-bromid erhalten:

MS : m/z = 524 [M + H⁺]

20 Zum gleichen Reaktionsprodukt gelangt man, wenn man anstelle von LiBr 0,5 g. Kaliumbromid in die Reaktion einsetzt, weiterbehandelt, aufarbeitet und reindarstellt (Chromatographie).
In gleicher Weise werden aus
Prednisolon-17-isopropylcarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonat das Prednisolon-17-isopropylcarbonat-21-bromid, aus Prednisolon-17-tert.-butylmethylcarbonat-21-chlorbenzol-sulfonat das Prednisolon-17-tert.-butylmethylcarbonat-21-bromid, aus Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat-p-chlorbenzolsulfonat, das Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat-21-bromid erhalten.

Beispiel 8

30 Eine Lösung von 540 mg Prednisolon-17-isobutylcarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonat in 10 ml absol. Dimethylformamid wird mit 1,00 g getrocknetem Kaliumjodid versetzt und in N₂-Atmosphäre 2 Std. bei 100 °C gerührt. Man gießt in 200 ml wässrige Kochsalzlösung ein, filtriert einen gebildeten Niederschlag ab, trocknet ihn und kristallisiert ihn aus Aceton/Methylenchlorid/Diethylether aus oder chromatographiert ihn, wie in Beispiel 7 für das entsprechende 21-Bromid angegeben. Man erhält 300 mg Prednisolon-17-isobutylcarbonat-21-jodid:

Schmp. 110 °C

MS : m/z = 571 [M + H⁺]

DC : 0,7

In gleicher Weise werden aus

40 Prednisolon-17-isopropylcarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonat das Prednisolon-17-isopropylcarbonat-21-jodid, aus Prednisolon-17-tert.-butylmethylcarbonat-21-p-chlorbenzol-sulfonat das Prednisolon-17-tert.-butylmethylcarbonat-21-jodid, aus Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat-p-chlorbenzol-sulfonat das Prednisolon-17-methoxyethylcarbonat-21-jodid erhalten.

Zu den gleichen Reaktionsprodukten gelangt man, wenn man 300 mg eines o.a. 21-Chlorsulfonats mit 45 60 mg Lithiumjodid in 6 ml absolutem Aceton oder Butanol-(2) 3 Std. unter N₂ am Rückfluß kocht, in 20 ml H₂O eingeßt, mit Methylenchlorid extrahiert und nach üblicher Aufarbeitung aus Diisopropylether kristallisiert (200-300 mg Ausbeute).

Beispiel 9

50 Gemäß Tabelle 8 erhält man mit Alkylihalogeniden aus den zugrundeliegenden Corticoid-17-alkyl- bzw. 17-methoxyethyl-carbonat-21-p-chlor-benzolsulfonaten die entsprechenden 21-Halogenidderivate der Formel I, wenn man die Reaktionen in der W ise, wie zu den Beispielen 6, 7 und 8 beschrieben, durchführt:

Die Charakterisierung der Reaktionsprodukte kann durch Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgen; hierbei haben die Reaktionsprodukte R_F-Werte von etwa 0,65-0,75. In der Regel werden die Reaktionsprodukte durch Massenspektren mit MS = m/z = (M + H⁺) charakterisiert (In der Regel FAB-Spektren). Die M + H⁺-Werte wurden jeweils aufgerundet. Auch IR-, ¹H-NMR- und UV-Spektren können zur Charakterisierung herangezogen werden.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 8 (Abkürzung für Basis-Corticoide siehe Tabellen 2-7)

Reagenz	gemäß Beispiel	Basis-				R(3)	R(2)	R(1)
		Corticoid	A	Y	Z			
LiCl	6	Dex	CHOH	F	H	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	C1
LiBr	7		H	H	H	H	H	Br
KJ	8		H	H	H	H	H	J
LiCl	6	M-pred	CHOH	H	CH ₃	H	H	C1
LiBr	7		H	H	H	H	H	Br
KJ	8		H	H	H	H	H	J
LiCl	6	F-Dex	CHOH	F	F	CH ₃	H	C1
LiBr	7		H	H	H	H	H	Br
KJ	8		H	H	H	H	H	J
LiCl	6	Cort.	CHOH	H	H	H	H	C1
LiBr	7		H	H	H	H	H	Br
LiJ	8		H	H	H	H	H	J
LiCl	6	Pre-n	C=O	H	H	H	H	C1
LiBr	7		H	H	H	H	H	Br
LiJ	8		H	H	H	H	H	J

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 8 (Abkürzung für Basis-Corticoide siehe Tabellen 2-7)
Fortsetzung 1

Reagens	Darst.	Basis-				R(1)		
		gemäß Beispiel	Corticoid	A	Y	Z	R(3)	R(2)
LICl	6	Dex	CHOH	H	H	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C1
LIBr	7	n	n	n	n	n	n	Br
KJ	8	n	n	n	n	n	n	J
LICl	6	n	CHOH	H	CH ₃	n	n	C1
LIBr	7	n	n	n	n	n	n	Br
KJ	8	n	n	n	n	n	n	J
LICl	6	F-Dex	CHOH	F	F	CH ₃	n	C1
LIBr	7	n	n	n	n	n	n	Br
KJ	8	n	n	n	n	n	n	J
LICl	6	Cort.	CHOH	H	H	n	n	C1
LIBr	7	n	n	n	n	n	n	Br
LJ	8	n	n	n	n	n	n	J
LICl	6	Pro-n	C=O	H	H	n	n	C1
LIBr	7	n	n	n	n	n	n	Br
LJ	8	n	n	n	n	n	n	J

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 8 (Abkürzung für Basis-Corticoidsiehe Tabellen 2-7)
Fortsetzung 2

Reagenz	Darst. gemäß Beispiel	Basis- Corticoid			A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)
		Dex	CHOH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃						
LICl	6					H		CH ₃		Cl
LIBR	7					H				Br
KJ	8					H				J
LICl	6									Cl
LIBR	7									Br
KJ	8									J
LICl	6									Cl
LIBR	7									Br
KJ	8									J
LICl	6									Cl
LIBR	7									Br
KJ	8									J
LICl	6									Cl
LIBR	7									Br
KJ	8									J
LICl	6									Cl
LIBR	7									Br
KJ	8									J
LICl	6									Cl
LIBR	7									Br
KJ	8									J
LICl	6									Cl
LIBR	7									Br
KJ	8									J

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Tabelle 8 (Abkürzung für Basis-Corticoide siehe Tabellen 2-7)
Fortsetzung 3

Reagens	Darst.	Basis-				R(1)	
		genkis Beispiel	Corticoid	A	Y	Z	R(2)
LICl	Dex	CHOH	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	Br	J
LIBr		H	H	H	H	H	J
KJ		H	H	H	H	H	C1
LICl	M-pred	CHOH	CH ₃	H	H	Br	J
LIBr		H	H	H	H	H	C1
KJ		H	H	H	H	H	Br
LICl	F-Dex	CHOH	CH ₃	H	H	H	J
LIBr		H	H	H	H	H	C1
KJ		H	H	H	H	H	Br
LICl	Cort.	CHOH	H	H	H	H	J
LIBr		H	H	H	H	H	C1
KJ		H	H	H	H	H	Br
LICl		H	H	H	H	H	J
LIBr		H	H	H	H	H	C1
KJ		H	H	H	H	H	Br
LICl	Pre-n	C ₂ O	H	H	H	H	J
LIBr		H	H	H	H	H	C1
KJ		H	H	H	H	H	Br

Beispiel 10

55

Zu einer Lösung von 1,5 g Prednisolon in 45 ml absolutem Dioxan gibt man 7 ml Orthokolensäuretetra-isopropylether sowie 0,2 g p-Toluolsulfonsäure. Nach 3 bis 5 Std. Erhitzen auf 60 °C und Rühren zeigt ein DC-Diagramm einen intensiven Fleck mit dem R_F-Wert von ca. 0,8 für das erwartete Reaktionsprodukt und

5 nur noch einen äußerst schwach sichtbaren "Fleck" für das Ausgangsprodukt mit dem R_F -Wert bei ca. 0,3. Man gießt das Reaktionsgemisch in 500 ml wässrige Kochsalzlösung ein, filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und trocknet ihn. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenechlorid/Ethanol/Diethylether erhält man 1,3 g Prednisolon-17,21-di-isopropyl-ortho-carbonat vom Schmp. 185 °C.

MS = m/z = 489 (M + H⁺)
 10 IR = 3420, 1730, 1660, 1620, 1600, 1100 cm⁻¹
 UV: $\lambda_{\text{max}} = 242,5 \text{ nm}$, $\epsilon = 15600$.

15 Wiederholung des Ansatzes, der aber jetzt anstatt auf 60 °C zu erwärmen, 3 Std. bei 20 °C (Zimmertemp.) gerührt wird, ergibt nach dem analogen Aufarbeiten ein Reaktionsprodukt (1,1 g), das in allen spektralen Daten (z.B. MS = M + H⁺ = 360) mit dem Ausgangsmaterial Prednisolon weitgehend identisch ist.
 DC: $R_F = 0,3$ = sehr starker Fleck (= Prednisolon),
 R_F etwa 0,8 nur sehr schwacher Fleck sichtbar
 (= gewünschtes Reaktionsprodukt)

Beispiel 11

20 Zu einer Lösung von 25 g Prednisolon in 750 ml absolutem Dioxan gibt man 70 ml Orthokohlensäuretetraisobutylether sowie 2 g p-Toluolsulfonsäure. Nach 5 Std. Erhitzen auf 60 °C und Rühren zeigt im DC-Diagramm einen intensiven Fleck mit dem R_F -Wert von ca. 0,8 für das erwartete Reaktionsprodukt und nur noch einen äußerst schwach sichtbaren "Fleck" für das Ausgangsprodukt mit dem R_F -Wert bei ca. 0,3. Man gießt das Reaktionsgemisch in 8 l wässrige Kochsalzlösung ein, filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und trocknet ihn. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenechlorid/Ethanol/Diethylether erhält man 36,8 g Prednisolon-17,21-diisobutyl-orthocarbonat vom Schmp. 113 °C.
 MS = m/z = 517 (M + H⁺)
 IR = 3380, 1750, 1735, 1660, 1615, 1600, 1120, 1090 cm⁻¹

Beispiel 12

30 Zu einer Lösung von 25 g Prednisolon in 550 ml absolutem Dioxan gibt man 60 ml Orthokohlensäuretetra-tert.-butylmethylester sowie 2 g p-Toluolsulfonsäure. Nach 6 Std. Erhitzen auf 60 °C und Rühren zeigt ein DC-Diagramm einen intensiven Fleck mit dem R_F -Wert von ca. 0,8 für das erwartete Reaktionsprodukt und nur noch einen äußerst schwach sichtbaren "Fleck" für das Ausgangsprodukt mit dem R_F -Wert bei ca. 0,3. Man gießt das Reaktionsgemisch in 8 l wässrige Kochsalzlösung ein, filtriert den ölichen Niederschlag ab, nimmt ihn in Methylenechlorid auf, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und destilliert das Lösungsmittel ab. Das Öl (35 g) wird an Aluminiumoxid, neutral, Akt-St. II (Säule 25 x 8 cm) mit Methylenechlorid als Elutionsmittel chromatographiert (100 ml Fraktionen). Die Fraktionen, die im DC einen R_F -Wert von etwa 0,8 cm zeigen, werden vereinigt, vom Elutionsmittel durch Abdestillieren befreit und ergeben nach Vereinigung 14 g gelbliches öliges Prednisolon-17,21-di-tert.-butylmethyl-orthocarbonat.
 MS: m/z = 545 (M + H⁺)

Beispiel 13

45 Zu einer Lösung von 25 g Prednisolon in 500 ml absolutem Dioxan gibt man 7 ml Orthokohlensäuretetra-methoxyethylester sowie 2 g p-Toluolsulfonsäure. Nach 5 Std. Erhitzen auf 60 °C und Rühren zeigt ein DC-Diagramm einen intensiven Fleck mit dem R_F -Wert von ca. 0,8 für das erwartete Reaktionsprodukt und nur noch einen äußerst schwach sichtbaren "Fleck" für das Ausgangsprodukt mit dem R_F -Wert bei ca. 0,3. Man gießt das Reaktionsgemisch in 8 l wässrige Kochsalzlösung ein und filtriert vom ölichen Niederschlag ab. Weiterbehandlung und chromatographisch Reindarstellung wie bei Beispiel 12. Man erhält 27,5 g Prednisolon-17,21-di-methoxyethyl-orthocarbonat vom Schmp. 125 °C (Zers.) (durch Anreiben mit Diethylether) MS: m/z = 521 (M + H⁺)
 IR = 3400, 1725, 1660, 1620, 1600, 1125, 1060 cm⁻¹

Beispiel 14

In gleicher Weise, wie in Beispiel 10 beschrieben, werden erhalten, wenn man anstelle von Prednisolon

einsetzt:

aus Dexamethason das

Dexamethason-17,21-di-isopropyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 521 (M + H⁺),

5 aus 6 α -Methylprednisolon das

6 α -Methylprednisolon-17,21-di-isopropyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 503 (M + H⁺);

aus 6 α -Fluordexamethason das

6 α -Fluordexamethanon-17,21-di-isopropyl-orthocarbonat,

10 MS: m/z = 539 (M + H⁺),

aus Cortisol das

Cortisol-17,21-di-isopropylorthocarbonat,

MS: m/z = 491 (M + H⁺),

aus Prednison das

15 Prednison-17,21-di-isopropylorthocarbonat,

MS: m/z = 487 (M + H⁺),

aus Cortison das

Cortison-17,21-di-isopropylorthocarbonat,

MS: m/z = 489 (M + H⁺),

20 aus Reichsteins Substanz S das

[Reichsteins Substanz S]-17,21-di-isopropylorthocarbonat,

MS: m/z = 475 (M + H⁺),

aus 6 α ,16 α -Dimethylprednisolon das

6 α ,16 α -Dimethylprednisolon-17,21-di-isopropylorthocarbonat,

25 MS: m/z = 517 (M + H⁺),

aus 6 α -Fluorprednisolon das

6 α -Fluor-prednisolon-17,21-di-isopropylorthocarbonat,

MS: m/z = 507 (M + H⁺),

30 Beispiel 15

In gleicher Weise, wie in Beispiel 11 beschrieben, werden erhalten, wenn man anstelle von Prednisolonen einsetzt:

aus Dexamethason das

35 Dexamethason-17,21-di-isobutyl-orthocarbonat,

MS: m/z 549 (M + H⁺),

aus 6 α -Methylprednisolon das

6 α -Methylprednisolon-17,21-di-isobutyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 531 (M + H⁺),

40 aus 6 α -Fluordexamethason das

6 α -Fluordexamethason-17,21-di-isobutyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 567 (M + H⁺),

aus Cortisol das

Cortisol-17,21-di-isobutyl-orthocarbonat,

45 MS: m/z = 519 (M + H⁺),

aus Prednison das

Prednison-17,21-di-iso-butylorthocarbonat,

MS: m/z = 515 (M + H⁺),

aus Cortison das

50 Cortison-17,21-di-iso-butylorthocarbonat,

MS: m/z = 517 (M + H⁺),

aus Reichsteins Substanz S das

[Reichsteins Substanz S]-17,21-di-isobutylorthocarbonat,

MS: m/z = 503 (M + H⁺),

55 aus 6 α ,16 α -Dimethylprednisolon das

6 α ,16 α -Dimethylprednisolon-17,21-di-isobutylorthocarbonat,

MS: m/z = 545 (M + H⁺),

aus 6 α -Fluor-prednisolon das

6 α -Fluorprednisolon-17,21-di-isobutyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 535 (M + H $^+$).

aus

6 α -Methyl-dexamethason das

5 6 α -Methyl-dexamethason-di-isobutyl-orthocarbonat,

Beispiel 16

In gleicher Weise, wie in Beispiel 12 beschrieben, werden erhalten, wenn man anstelle von Prednisolon

10 einsetzt:

aus Dexamethason das

Dexamethason-17,21-di-tert.-butylmethyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 577 (M + H $^+$),

aus 6 α -Methylprednisolon das

15 6 α -Methylprednisolon-17,21-di-tert.-butylmethyl-ortho-
carbonat,

MS: m/z = 559 (M + H $^+$),

aus 6 α -Fluordexamethason das

20 6 α -Fluordexamethason-17,21-di-tert.-butylmethyl-ortho-
carbonat,

MS: m/z = 595 (M + H $^+$),

aus Cortisol das

Cortisol-17,21-di-tert.-butylmethyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 547 (M + H $^+$),

25 aus Prednison das

Prednison-17,21-di-tert.-butylmethyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 543 (M + H $^+$).

Beispiel 17

30

In gleicher Weise, wie in Beispiel 13 beschrieben, werden erhalten, wenn man anstelle von Prednisolon einsetzt:

aus Dexamethason das

Dexamethason-17,21-di-methoxyethyl-orthocarbonat,

35 MS: m/z = 553 (M + H $^+$),

aus 6 α -Methylprednisolon das

6 α -Methylprednisolon-17,21-di-methoxyethyl-orthocarbonat,

MS: m/z 535 (M + H $^+$),

aus 6 α -Fluordexamethason das

40 6 α -Fluordexamethason-17,21-di-methoxyethyl-orthocarbonat,

MS: m/z (M + H $^+$),

aus Cortisol das

Cortisol-17,21-di-methoxyethyl-orthocarbonat,

MS: m/z = 523 (M + H $^+$),

45 aus Prednison das

Prednison-17,21-di-methoxyethyl-orthocarbonat

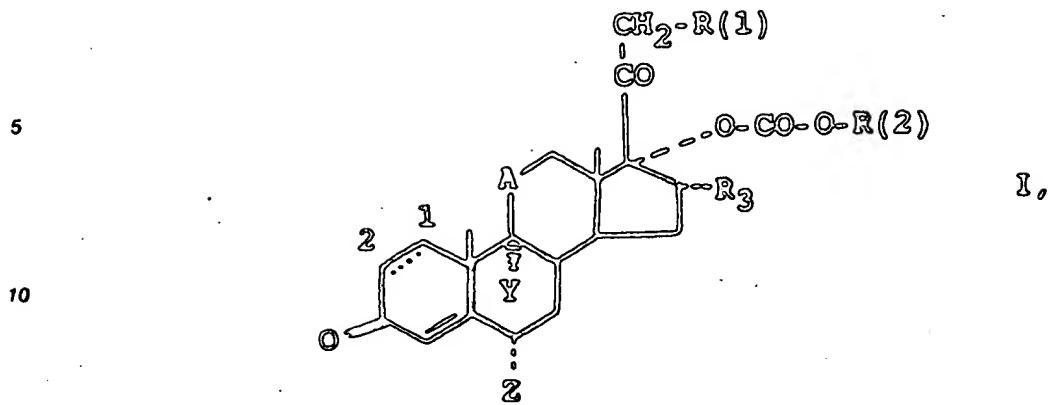
MS: m/z = 519 (M + H $^+$).

Patentansprüche

50

1. Corticoid-17-alkylcarbonate der Formel I

55



in welcher bedeuten:

A = CHOH in beliebiger sterischer Anordnung, CH₂, C=O.

Y = Wasserstoff, Fluor, Chlor,

Z = Wasserstoff, Fluor, Methyl

R(1) = F, Cl, Br, J, O-Acyl der Formel II: -O-CO-(CH₂)_n-R(4), Oxy carbonyloxyalkyl der Formel III: -O-CO-O-(CH₂)_n-R(4), Sulfonsäurealkyl-, Sulfonsäurearylester der Formel IV: -O-SO₂-R(5) mit R(4) gleich Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder, wenn n = 1 ist, Fluor, Chlor, Brom,

R(5) gleich (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Chlorphenyl, Methylphenyl,
n eine ganze Zahl von Null bis 4,

R(2) = verzweigtes (C₃-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₂₋₄-OCH₃

R(3) = Wasserstoff, Methyl.

2. Corticoid-17-alkylcarbonate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

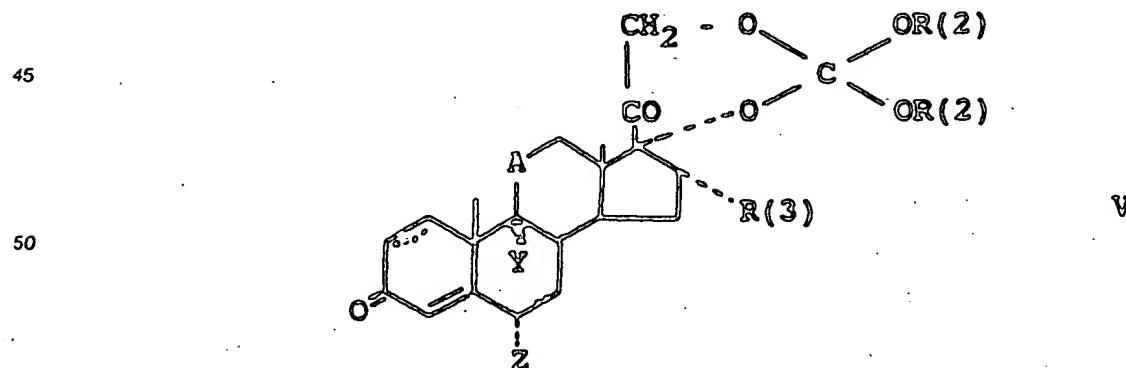
R(1), A, Y, Z, R(3) und R(4) wie in Anspruch 1 definiert sind und daß

R(2) verzweigtes (C₃-C₅)-Alkyl oder (CH₂)₂-OCH₃ und

R(5) Methyl, Ethyl, Propyl oder Phenyl ist, das unsubstituiert oder in p-Stellung durch Chlor oder Methyl substituiert ist,

sind.

3. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel V.



mit einer schwachen Säure hydrolysiert und die erhaltene 21-Hydroxy-Verbindung der Formel I mit R₁ = OH mit einem Halogenid oder Anhydrid einer Carbonsäure der Formel VI

R(4)-(CH₂)_n-COOH VI

oder einem Halogenformat der Formel VII

5 R(4)-(CH₂)_n-OCO-Halogen

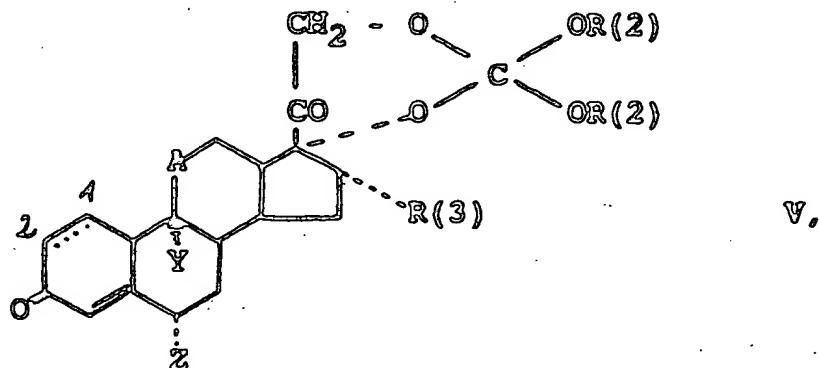
oder einem Sulfonsäurehalogenid der Formel VIII

10 R(5)-SO₂-Halogen VIII

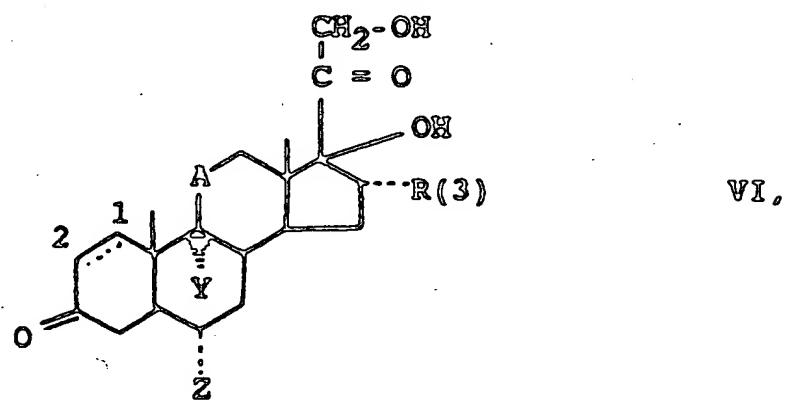
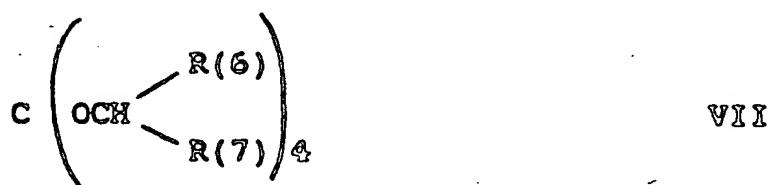
verestert

und gegebenenfalls den so erhaltenen 21-Sulfonsäureester mit Halogenidsalzen zu 21-Halogeniden der Formel I mit R(1) gleich Chlor, Brom, Jod, Fluor umsetzt.

15 4. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung V



30 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI

in der A, Y, Z, R(3) und 2 --- 1 wie in Anspruch 1 definiert sind,
mit im Alkylanteil verzweigten oder substituierten Tetraalkyl-orthocarbonaten der Formel VII

in der

5 R(6) = H, CH₃ und

R(7) = CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃ oder CH₂OCH₃ sind, wobei R(8) jedoch dann nicht Wasserstoff bedeutet, wenn R(7) eine unverzweigte Kohlenstoffkette enthält, in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen von größer als 20° bis 120° C, vorzugsweise bis zum Siedepunkt der Reaktionsgemische, insbesondere bei etwa 50° bis 60° C, umsetzt.

5 5. Medikament zur Behandlung von Dermatosen insbesondere entzündlichen und allergischen, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt einer Verbindung I nach Anspruch 1.

10 6. Verfahren zum Behandeln von Dermatosen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1, kombiniert mit pharmazeutisch üblichen Zusatzstoffen, auf die befallene Hautstelle aufträgt.

15 7. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Medikaments zur Behandlung von Dermatosen.

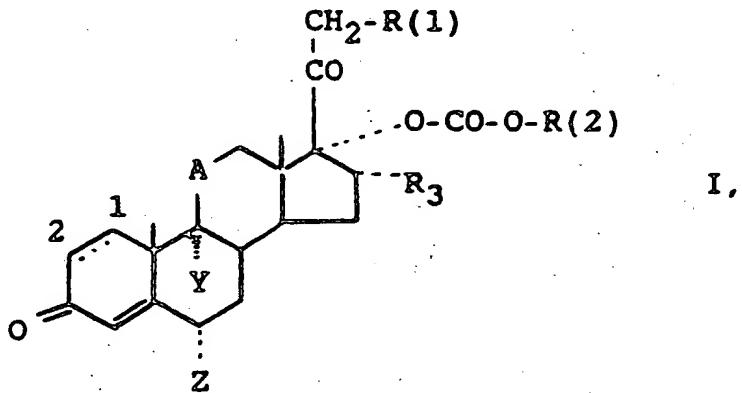
Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I

20

25

30



35 in welcher bedeuten:

A = CHOH in beliebiger sterischer Anordnung, CH₂, C=O,

Y = Wasserstoff, Fluor, Chlor,

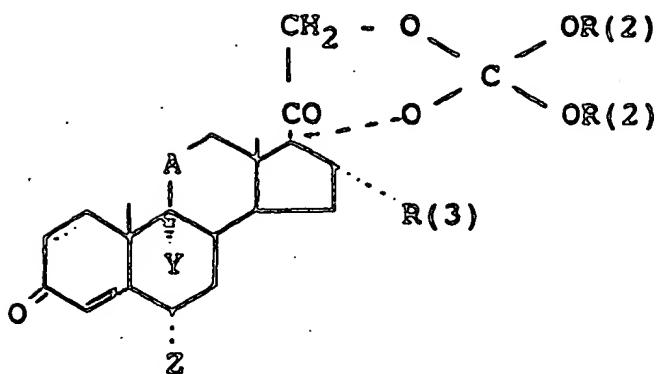
Z = Wasserstoff, Fluor, Methyl

40 R(1) = F, Cl, Br, J, O-Acyl der Formel II: -O-CO-(CH₂)_n-R(4), Oxycarbonyloxyalkyl der Formel III: -O-CO-O-(CH₂)_n-R(4), Sulfonsäurealkyl-, Sulfonsäurearylester der Formel IV: -O-SO₂-R(5) mit R(4) gleich Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder, wenn n = 1 ist, Fluor, Chlor, Brom,

45 R(5) gleich (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Chlorphenyl, Methylphenyl,
n eine ganze Zahl von Null bis 4,

R(2) = verzweigtes (C₃-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₂₋₄-OCH₃

50 R(3) = Wasserstoff, Methyl, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindung n der Formel V



mit einer schwachen Säure hydrolysiert und die erhaltene 21-Hydroxy-Verbindung der Formel I mit $R_1 = OH$ mit einem Halogenid oder Anhydrid einer Carbonsäure der Formel VI

$R(4)-(CH_2)_n-COOH$ VI

oder einem Halogenformat der Formel VII

$R(4)-(CH_2)_n-OCO-Halogen$

oder einem Sulfonsäurehalogenid der Formel VIII

$R(5)-SO_2-Halogen$ VIII

verestert

und gegebenenfalls den so erhaltenen 21-Sulfonsäureester mit Halogenidsalzen zu 21-Halogeniden der Formel I mit $R(1)$ gleich Chlor, Brom, Jod, Fluor umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

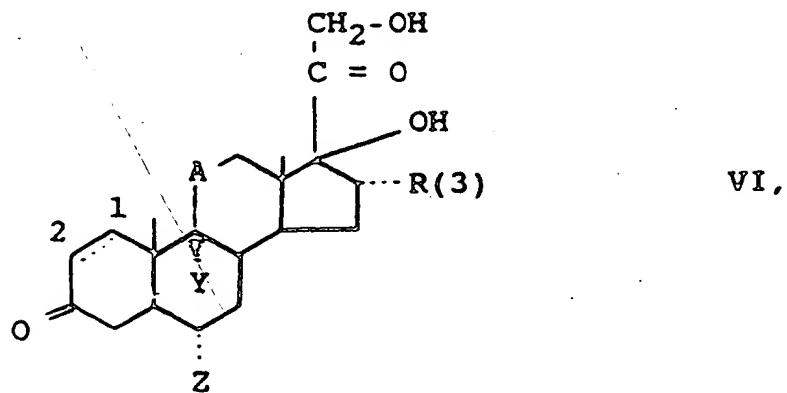
$R(1)$, A, Y, Z, $R(3)$ und $R(4)$ wie in Anspruch 1 definiert sind und daß

$R(2)$ verzweigtes (C_3-C_5)-Alkyl oder $(CH_2)_2-OCH_3$ und

$R(5)$ Methyl, Ethyl, Propyl oder Phenyl ist, das unsubstituiert oder in p-Stellung durch Chlor oder Methyl substituiert ist,

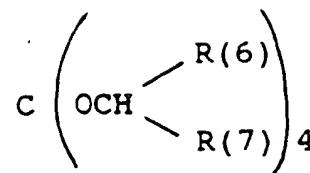
sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI



in der A, Y, Z, $R(3)$ und 2 = 1 wie oben definiert sind, mit im Alkylanteil verzweigten oder substituierten Tetraalkyl-orthocarbonaten der Formel VII

5



VII,

10

in der

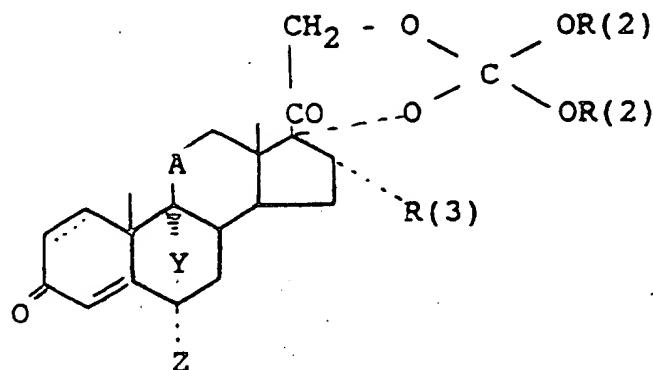
R(6) = H, CH₃ und

10 R(7) = CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃ oder CH₂OCH₃ sind, wobei R(6) jedoch dann nicht Wasserstoff bedeutet, wenn R(7) eine unverzweigte Kohlenstoffkette enthält, in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen von größer als 20° bis 120° C, vorzugsweise bis zum Siedepunkt der Reaktionsgemische, insbesondere bei etwa 50° bis 60° C, umsetzt und daß man danach die Verbindungen V

15

20

25



V

30

mit einer schwachen Säure hydrolysiert und die erhaltene 21-Hydroxy-Verbindung der Formel I mit R₁ = OH mit einem Halogenid oder Anhydrid einer Carbonsäure der Formel VI

R(4)-(CH₂)_n-COOH VI

35

oder einem Halogenformat der Formel VII

R(4)-CH₂)_n-OCO-Halogen

oder einem Sulfonsäurehalogenid der Formel VIII

40

R(5)-SO₂-Halogen VIII

verestert

und gegebenenfalls den so erhaltenen 21-Sulfonsäureester mit Halogenidsalzen zu 21-Halogeniden der Formel I mit R(1) gleich Chlor, Brom, Jod, Fluor umsetzt.

45

4. Verfahren zum Herstellen eines Medikaments zur Behandlung von Dermatosen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer nach Anspruch 1 erhaltenen Verbindung mit pharmazeutisch üblichen Zuschlagstoffen versieht.

50

55